

ANNEE 1970

THESE

N^o

251

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Marie-Claude DUPENLOUP née BODIGUEL

le 19 Avril 1943 à Nantes (Loire Atlantique)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**CONSIDERATIONS SUR LE RETARD INTELLECTUEL ET
LES ANOMALIES ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHIQUES DANS
LA MYOPATHIE DE L'ENFANT
(à propos d'une observation)**

Président : M. MOZZICONACCI, Professeur

ANNEE 1970

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Marie-Claude DUPENLOUP née BODIGUEL

le 19 Avril 1943 à Nantes (Loire Atlantique)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**CONSIDERATIONS SUR LE RETARD INTELLECTUEL ET
LES ANOMALIES ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHIQUES DANS
LA MYOPATHIE DE L'ENFANT
(à propos d'une observation)**

Président : M. MOZZICONACCI, Professeur



A mes Parents

en témoignage de mon affection.

A mon Mari

avec toute ma tendresse.

A notre Maître

Monsieur Le Professeur MOZZICONACCI

Qui nous a confié le sujet de cette thèse et
a bien voulu nous faire l'honneur de la présider.

Qu'il trouve ici, avec le témoignage de notre
admiration en tant qu'élève, l'expression de notre
sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé GORIN

En témoignage d'admiration et de
reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous
a donné, et les conseils qu'il nous a prodigués
tout au long de ces travaux.

Au Docteur Jean DEMOS

Maître de Recherche à l'I.N.S.E.R.M.

Conseiller Médical et Scientifique de l'Association
Française contre la myopathie.

Qui a accepté de guider notre travail, nous
a permis de prendre connaissance de ses nombreux
travaux cliniques et expérimentaux et dont les
précieux conseils ne nous ont jamais manqué.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
profond dévouement et de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur P. DEFERT

Président de l'Association des Myopathes de
la région parisienne.

Que Monsieur DEFERT et l'Association
des Myopathes de la région parisienne veuil-
lent bien trouver ici l'expression de nos
remerciements pour avoir distingué notre
modeste travail et pour leur grande géné-
rosité à notre égard.

INTRODUCTION

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES.

A partir d'un cas de myopathie avec retard mental, nous avons essayé, à travers les données récentes de la littérature, de voir, s'il existait un lien, entre la maladie et l'arriération mentale, d'établir la fréquence de ce retard et d'étudier les facteurs éventuels pouvant l'influencer.

La possibilité de retard mental au cours des myopathies avait déjà été soulignée par DUCHENNE de BOULOGNE en 1868, dans sa description princeps de la "paralysie musculaire pseudo-hypertrophique" lorsqu'il écrivait : "l'intelligence est souvent obtuse, la parole tardive et l'articulation un peu lente" (5 cas de retard sur les 13 malades étudiés).

GOWERS W.R. (1879) (1) signalait une arriération évidente chez 2 de ses 24 malades.

ERB W. (1891) (2), à propos de 83 cas de dystrophie musculaire dont 25 formes de DUCHENNE de BOULOGNE typiques, notait un retard intellectuel chez 5 malades.

Ces dernières années, des controverses vont apparaître sur ce sujet.

D'après certains auteurs, le retard mental surviendrait avec la même fréquence que dans le reste de la population (WALTON J.N. et NATRASS F.J. 1954 à propos de 48 cas (3) ; MORROW R.S. et COHEN 1954 (4) ; TRUITT C.J. 1955 à propos de 72 cas (5) ; SHERWIN A. et Mc CULLEY 1961 (6)). WALTON et NATRASS (3), en particulier, pensent qu'un grand nombre de malades donnent une fausse impression de retard mental que les tests psychométriques ne confirment pas. Ils citent, à ce propos, le cas de 6 malades, donnant cliniquement l'impression d'un profond retard et dont les tests montreraient des résultats supérieurs à la normale.

Ultérieurement d'autres auteurs vont émettre une opinion différente.

Carlo GIANNINI et MARCHESCHI (1959) (cités par DUBOWITZ) (7), à propos de 18 cas de dystrophie musculaire dont 7 formes de DUCHENNE de BOULOGNE vont trouver chez 5 malades de ce dernier groupe, une baisse significative du quotient intellectuel.

Plus récemment, ALLEN J. et RODGIN D. (1960) (8) obtiennent un quotient intellectuel moyen de 82 sur une série de 30 garçons atteints d'une myopathie pseudo-hypertrophique et âgés de 2 à 23 ans. Les auteurs utilisent plusieurs variétés de tests et les résultats s'échelonnent de 14 (?) à 117 avec des chiffres supérieurs à 95 chez seulement 15 de ces malades. Ils constatent ainsi une infériorité sensible du niveau intellectuel dans 50 % des cas mais considèrent que le très petit nombre de sujets, l'étalement des âges, l'hétérogénéité des instruments employés, enlèvent beaucoup de valeur à leurs conclusions.

La même année, JARVIS et GIBSON (cités par SALORD) (9), montrent que, dans la forme de DUCHENNE de BOULOGNE, le quotient intellectuel des malades est 10 % plus bas que celui d'enfants de même âge et de même milieu.

WORDEN D.K. et VIGNOS P.J. (1962) (10), sur une étude détaillée de 38 cas de maladie de DUCHENNE de BOULOGNE, sélectionnés selon des critères rigoureux et âgés de plus de 7 ans (à l'exception d'un seul) trouvent un quotient intellectuel moyen de 83, allant de 46 à 134. Trois seulement de ces malades ont un quotient intellectuel supérieur à 110 alors que 26 (68 %) sont au-dessous de 90, dont 6 (15 %) au-dessous de 60. Les auteurs signalent par ailleurs que ces enfants présentent des difficultés nettes pour l'apprentissage de la lecture et des mathématiques.

DUBOWITZ V. (1965) (7) étudie une série de 65 enfants qu'il va classer d'après certaines épreuves (étude de la lecture, de l'écriture, de l'arythmétique et des connaissances générales) en 3 groupes : A (intelligence normale, B (retard possible), C (retard certain). Parmi ces enfants, il en isole 27 chez lesquels il fait pratiquer des tests psychométriques (TERMAN-MERRILL). Il obtient les résultats suivants = 22 enfants (81 %) ont un quotient intellectuel inférieur à 90 dont 12 (44 %) inférieur à 60. Les résultats obtenus, avec la classification initiale en 3 groupes, sont confirmés, dans la majorité des cas, par les tests psychométriques. L'auteur isole enfin 3 cas qu'il explore particulièrement car il s'agit d'arriération mentale grave.

ZELLWEGER H. et NIEDERMEYER E. (1965) (11) étudient 42 cas de dystrophie musculaire progressive, sélectionnés selon des critères sévères (biochimiques, électriques, anatomopathologiques) qu'ils classent en 10 groupes,

suivant l'importance du handicap physique. La plupart des malades est testée par le W I S C, le tiers avec le Stanford-Binet forme L (Terman Merrill en France), quelques uns le sont par d'autres tests. Les résultats obtenus avec ces différentes méthodes semblent assez comparables. Le quotient intellectuel moyen est de 83, s'étalant de 42 à 131. Quatorze de ces malades (33 %) ont un quotient intellectuel inférieur à 75. Comparant leurs propres travaux à ceux d'ALLEN et RODGIN (8) et de WORDEN et VIGNOS (10), les auteurs concluent qu'un retard mental est retrouvé chez environ 30 % des myopathes.

DEMOS J. (12) note que sur les 883 malades atteints d'une forme de DUCHENNE de BOULOGNE à évolution rapide, avec des taux d'activité enzymatique élevés, qu'il a observé, environ 14 % présentent un déficit profond de leurs capacités mentales (s'exprimant d'une manière inintelligible, incapables de dire ni leur nom, ni leur âge). Parmi ces malades 131 furent testés par DAGUE P. (Professeur de psychologie au C.N.E.P.A. Suresnes) et Mme CHAVANNE (psychologue praticien diplômée) (cités par SALORD) (9), à l'aide du W.I.S.C, du Columbia et du Goodenough (plus accessoirement le test de Bender). Un pourcentage significatif de débiles est trouvé, quel que soit le test utilisé et il varie de 57 à 65 % pour un quotient intellectuel inférieur à 85 et de 16 à 21 % pour un quotient inférieur à 50. Les auteurs montrent aussi l'existence de 2 populations : la première composée d'enfants dont le quotient intellectuel moyen est très proche de la normale (groupe le plus important) ; la deuxième dont le quotient intellectuel moyen est très inférieur à la normale.

Du point de vue scolaire, DAGUE et Mlle TEMBURI (Directrice de l'école du centre du Nid Marin à Hendaye) (cités par DEMOS J.) (13), notent l'inaptitude relative au calcul des myopathes, quelle que soit la valeur de leur quotient intellectuel.

En 1968, R. BERNARD et Coll. (14), à propos de l'étude de 20 myopathes, essaient d'apprécier la fréquence du retard intellectuel en reprenant les principales séries américaines et anglo-saxonnes (soit 277 cas). Ils aboutissent aux conclusions suivantes :

- 28,5 % ont un Q.I. 60
- 43,5 % ont un Q.I. compris entre 60 et 90
- 28 % ont un Q.I. 90.

ce qui donne, au total, un retard intellectuel chez 72 % de myopathes. Parmi les enfants retardés, les $\frac{2}{3}$ ne présenteraient qu'une débilité modérée alors que le $\frac{1}{3}$ restant serait porteur d'une arriération mentale grave.

A la même époque, COHEN H.J., MOLNAR G.E. et TAFT L.T. (15), étudiant la relation génétique entre la myopathie et la débilité mentale chez 211 malades, notent que 20,9 % de ceux-ci ont un quotient intellectuel inférieur à 80.

Des études électro-encéphalographiques ont également été effectuées par plusieurs auteurs [PERLSTEIN et Coll. - 1960 (cités par DAGUE) (16) ; G. Di GRUTTOLA 1961 (17) ; BARWICK D.D. et Coll. 1965 (18) ; ZELLWEGER H. et Coll. 1965 (11)]. La plupart de ces auteurs notent des anomalies avec une fréquence variable (20 à 69 %) mais qui est significative. Le Docteur FLORENTIN M. (cité par DEMOS J.) (13), étudiant 58 malades au Nid Marin à Hendaye, trouve un pourcentage de 40 % d'anomalies.

Quelles conclusions tirer de cette revue générale de la littérature à propos des anomalies psychométriques et électroencéphalographiques dans la myopathie de l'enfant ?

Il apparaît tout d'abord que ces anomalies s'avèrent être très fréquentes (autour de 50 % pour les Q.I. et de 40 % pour les E.E.G.).

Ainsi, on peut éliminer, actuellement l'hypothèse de l'origine fortuite de la débilité mentale au cours de la myopathie. Il n'est d'ailleurs pour cela qu'à comparer le pourcentage d'arriérés chez les myopathes par rapport à une population d'enfants témoins. D'après un rapport récent de la direction générale de la population et de l'action sociale (cité par SALORD) (9), le nombre des déficients mentaux de 5 à 19 ans, dépistés après étude psychométrique sur une population de jeunes du même âge (12.300.000) serait au total de 5,55 % (Q.I. inférieur à 85). En se reportant aux chiffres, plus haut cités, la différence entre les 2 groupes de sujets est donc très significative. Elle l'est également du point de vue des anomalies électro-encéphalographiques (10 à 15 % dans le reste de la population d'après ZELLWEGER et Coll. 1965) (11).

Ainsi, il paraît logique d'admettre que les anomalies du fonctionnement cérébral, font partie intégrante de la maladie.

ETUDE DE L'OBSERVATION DE L'ENFANT PO... PHILIPPE

Philippe PO..., 4e enfant d'une fratrie de 4 garçons, est hospitalisé, pour la première fois, dans le service du Professeur MOZZICONACCI, aux Enfants-Malades, à l'âge de 10 ans et demi, le 12 février 1968 pour une impotence fonctionnelle et une débilité mentale légère.

ANTECEDENTS PERSONNELS

- Accouchement normal, au terme d'une grossesse régulièrement suivie (cri immédiat, pas de réanimation, pas de cyanose).

- Poids de naissance = 3,4 kg.

- Le développement psycho-moteur paraît relativement normal (sourit à 2 mois, tient assis à 8 mois, debout à 14 mois) jusqu'au moment, déjà tardif, de l'apprentissage de la marche à l'âge de 18 mois. L'enfant alors ne peut ni courir, ni monter les escaliers normalement. L'accentuation des troubles est nette vers 3 ans (âge des premiers mots) : l'enfant s'aide des bras pour se redresser quand il est assis par terre, ne peut porter aucune charge et ses parents doivent le conduire à l'école en voiture.

Les parents insistent sur l'accentuation lente mais certaine des troubles. L'enfant est hospitalisé dans le service pour cette raison.

ANTECEDENTS FAMILIAUX.

Le père, âgé de 44 ans, contremaître en câblerie et la mère, âgée de 40 ans, sans profession, sont bien portants, tous deux originaires de l'Yonne.

Il n'existe pas de consanguinité.

Du point de vue des collatéraux on ne retrouve qu'un cousin sourd-muet du côté maternel et une cousine encéphalopathe du côté paternel (il s'agirait d'un accident obstétrical).

Il n'existe, en particulier aucun cas de myopathie connue.

Fratrie de 4 garçons :

- les aînés âgés respectivement de 20 (peintre), 18 (menuisier) et 17 ans (plombier) sont bien portants. Ils ne présentent pas, de même que les parents, de débilité mentale évidente, ni de déficit de force musculaire.

- Seul Philippe, le dernier (notre malade) est atteint.

(voir arbre généalogique
page suivante).

Le diagnostic de myopathie va être posé dans le service sur la confrontation de différents éléments :

1° - CLINIQUES :

=====

A 10 ans 1/2, le testing pratiqué dans le service et par le Dr DEMOS, montre une atteinte modérée accompagnée d'une importante pseudo-hypertrophie des mollets.

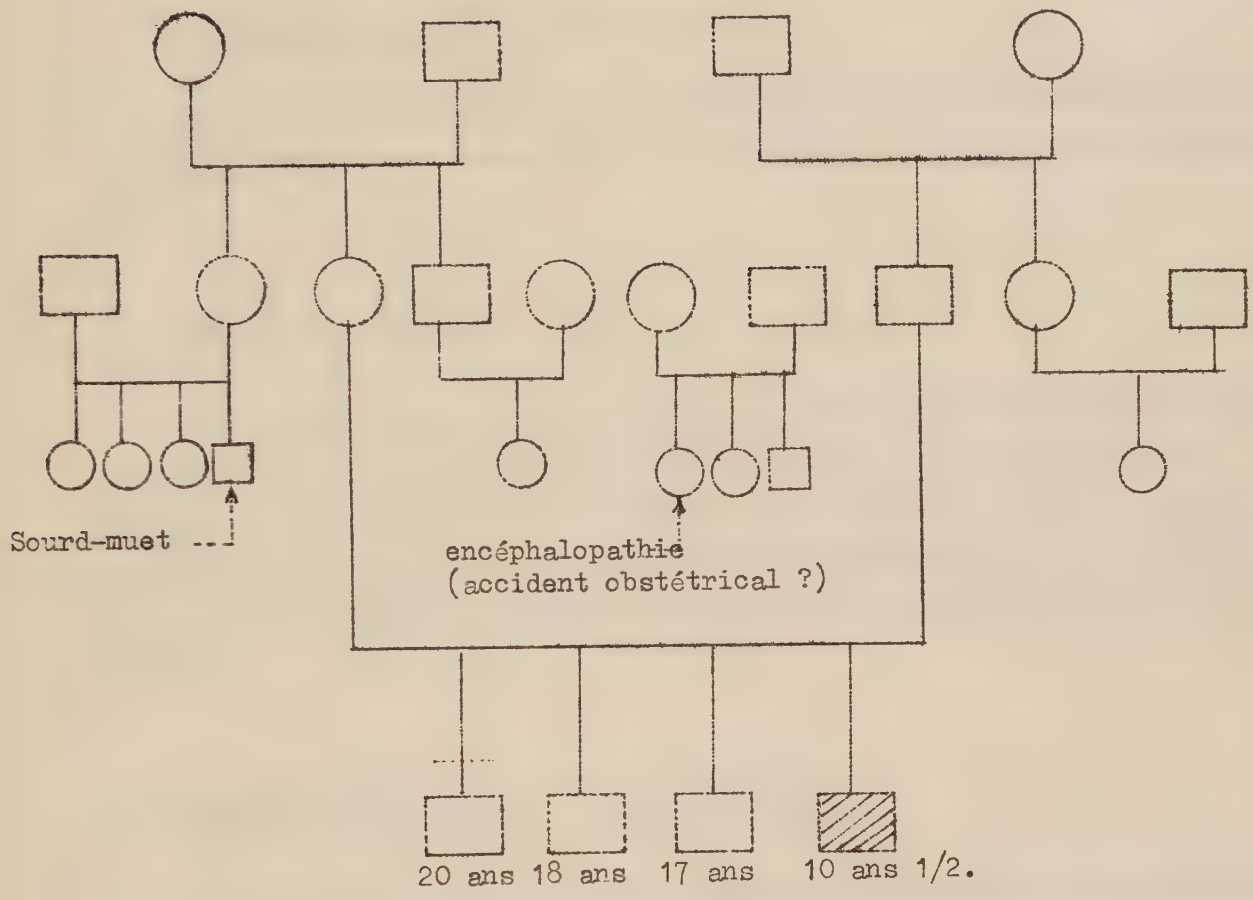
- Du point de vue fonctionnel : l'enfant peut courir. Il marche en accusant une légère lordose ; la montée des escaliers se fait avec l'aide des bras et l'appui simultané sur les 2 jambes. Le redressement, assis par terre, se fait avec appui des mains sur les genoux. Il met facilement la main sur sa tête bras étendu.

- Du point de vue testing musculaire : On note un déficit important des muscles abdominaux (il ne peut pas décoller sa tête du plan du lit), un déficit plus modéré des adducteurs du psoas, des fessiers, du grand dentelé, des deltoïdes, de l'extenseur propre de l'index.

- Il n'existe pas de rétractions musculo-tendineuses.

- Le reste de l'examen neurologique, en dehors de la diminution proximale et symétrique de la force musculaire, est strictement normal.

ARBRE GENEALOGIQUE DE LA FAMILLE PO...



2° - BIOLOGIQUES :

=====

- Créatine phospho-kinase sérique = 308 U I (N < 50 UZ)
(un dosage pratiqué ultérieurement montre : 904 UI).
- Aldolase sérique = 26,6 UI (N < 8 UI)
- Transaminases : $\left\{ \begin{array}{l} - \text{SGOT} = 42 \text{ U} \\ - \text{SGPT} = 65 \text{ U} \end{array} \right.$
- Créatine urinaire = 1 000 mg °/°.

- A noter une perturbation de la chromatographie des acides aminés urinaires qui montre une augmentation de la glycine et la présence d'éthanolamine.

3° - ELECTRIQUES = E.M.G.

=====

"Il existe dans les 2 quadriceps des décharges myotoniques typiques et particulièrement prolongées. En outre, dans ces 2 muscles et dans le fessier, le syndrome myogène est évident. Trace riche pour un effort modéré, potentiels polyphasiques, très fins, donnant un son bref, au haut-parleur" (La réaction myotonique notée au début, est très caractéristique d'une myopathie).

4° - ANATOMO-PATHOLOGIQUES : Biopsie musculaire

=====

"Les lésions musculaires sont modérées mais diffuses : les fibres striées ont une taille irrégulière, certaines volumineuses, voisinent avec des fibres atrophiques dont les noyaux s'empilent en périphérie. Le tissu interstitiel renferme quelques cellules inflammatoires polymorphes, les vaisseaux y sont nombreux. Un fuseau neuro-musculaire, normal, est bien visible. En conclusion, lésions musculaires, éparses, variables d'une fibre à l'autre, sans systématisation, caractéristiques des dystrophies musculaires".

DU POINT DE VUE FONCTIONNEMENT CEREBRAL

on trouve les résultats suivants :

- Ex. psychométrique (WISC)

- échelle verbale = 64
- " de performance = 84.

Q.I. d'ensemble = 71 %

"retard intellectuel global, portant surtout sur le langage (vocabulaire). Lit couramment seulement depuis l'âge de 10 ans, écrit en lettres d'imprimerie".

- E.E.G. : tracé subnormal ("rythme de base à 7 - 8 c/s, surchargé de thêta nombreux, plus amples. L'hyperpnée ralentit le tracé").

- Le F.O. est normal, ainsi que la radio du crâne.

AU TOTAL : la répartition du déficit de la force musculaire, le caractère évolutif des symptômes, l'électromyogramme et surtout l'élévation du taux des enzymes sériques et les données de la biopsie musculaire permettent d'affirmer la myopathie et d'éliminer la myotonie de THOMSEN, l'atrophie myotonique d'un STEINERT, de même que la myasthénie (il n'existe d'ailleurs pas de ptosis et d'inexpression du faciès).

Il faut préciser le type de cette myopathie :

- Ce n'est pas une forme scapulo-humérale d'ERB ou une forme facio-scapulo-humérale de LAUDOUZY-DEJERINE étant donné la localisation du déficit moteur, l'évolution ascendante, et l'élévation considérable du taux de la créatine kinase sérique. (La forme facio-scapulo-humérale est d'ailleurs transmise sur le mode dominant).

- Ce n'est pas une forme des ceintures, à évolution ascendante ou descendante ou encore diffuse d'emblée, qui est de caractère plutôt atrophique ; et où, là comme précédemment, le taux des enzymes est trouvé modérément élevé ou même normal.

Il s'agit donc d'une myopathie type DUCHENNE de BOULOGNE ; mais, est-ce une forme à évolution rapide ou à évolution lente ? (Type I ou type II de la classification de DEMOS) (19) :

- Ce n'est probablement pas, une myopathie à type de DUCHENNE de BOULOGNE à évolution rapide (type I). En effet, à 10 ans et demi, sans traitement physiothérapique, l'enfant court, monte les escaliers en prenant appui sur ses 2 jambes alors que dans ces formes l'arrêt de la marche se fait autour de la 9e 10e année (entre la 7e et la quatorzième au maximum). (DEMOS : traitement de la myopathie) (20). De plus, il n'y a pas de rétractions musculo-tendineuses alors que dans les formes de DUCHENNE de BOULOGNE à évolution rapide, la rétraction du triceps sural, conditionnant la démarche sur la pointe des pieds, est très précoce et quasi constante.

- A cause de l'importante hypertrophie des mollets, du caractère relativement modéré du déficit de la force musculaire, de l'augmentation importante du taux des enzymes sériques, il peut s'agir d'une forme de DUCHENNE de BOULOGNE type II (ou forme de Becker).

Cependant, le caractère isolé de cette myopathie, nous privant de comparaison avec un autre malade de la fratrie ou des lignées plus âgées, rend difficile une affirmation catégorique.

ETUDE DES FACTEURS SUSCEPTIBLES DE JOUER UN ROLE
DANS L'ARRIERATION MENTALE
AU COURS DE LA MYOPATHIE DE L'ENFANT.

Si les troubles du fonctionnement cérébral sont très fréquents au cours des myopathies de l'enfant, il est essentiel de savoir s'ils subissent l'influence de certains facteurs où même en dépendent entièrement.

Nous avons donc successivement étudié les rapports possibles entre la débilité mentale et :

- l'âge de début de la maladie
- le stade évolutif
- les signes biologiques
- le mode de transmission génétique
- les facteurs socio-familiaux
- le défaut de scolarisation

Ensuite, nous avons comparé les Q.I. obtenus avec plusieurs types de tests psychométriques afin de voir s'il existait des différences appréciables entre les résultats.

Nous avons terminé enfin, sur une comparaison entre électro-encéphalogrammes et tests psychométriques empruntés à DEMOS, DAGUE et FLORENTIN.

1° - AGE DE DEBUT DE LA MALADIE

Il s'agit bien entendu, lorsque nous parlons d'âge de début du moment où la maladie est découverte, ce moment étant rarement contemporain du début réel.

ALLEN et RODGIN (1960) (8) et WORDEN et VIGNOS (1962) (10), dans leurs 2 séries ont étudié ce problème et abouti aux mêmes conclusions, à savoir, que l'âge de début de la maladie musculaire ne semble pas influencer l'apparition d'un retard intellectuel. L'arriération mentale peut même se manifester avant le début apparent de l'atteinte musculaire. Un certain nombre de malades considérés, dans leur jeune âge, comme des encéphalopathes, peuvent se révéler ultérieurement être d'authentiques myopathes (tel le malade de SALORD) (9).

2° - STADE EVOLUTIF DE LA MALADIE

ZELLWEGER H. et NIEDERMEYER E. (1965) (11), à propos de leurs 42 malades et, en reprenant les travaux d'ALLEN et RODGIN (8) et de WORDEN et VIGNOS (10), étudient ce problème de la façon suivante : les sujets sont répartis en 2 groupes :

- Groupe I = atteinte physique peu importante
- Groupe II = grave incapacité (Ne peut marcher sans aide ou déjà grabataire).

Les 83 malades du 1er groupe ont un quotient intellectuel moyen de 83, allant de 14 (?) à 131.

Les 27 malades du 2e groupe ont un quotient intellectuel compris entre 42 et 134 avec la même moyenne de 83.

En 1967, ZELLWEGER H. et HANSON J.W. (21), suivent 19 malades tout au long de l'évolution de leur myopathie et pratiquent chez eux des tests psychométriques à intervalles réguliers. Le niveau mental reste le même au cours de cette évolution à l'exception de quelques sujets chez lesquels les contacts sociaux étaient très insuffisants.

DAGUE P. (cité par SALORD) (9) étudie 73 sujets âgés de 5 à 10 ans d'une part et 50 sujets âgés de 10 à 16 ans d'autre part. 52 % des enfants du 1er groupe et 42 % des enfants du 2e groupe ont un quotient intellectuel égal ou inférieur à 70. La proportion de débiles avant et après 10 ans (âge auquel l'enfant devient grabataire) est à peu près la même.

Tous ces travaux démontrent qu'il n'y a aucune relation entre la valeur des quotients intellectuels et l'importance du déficit de force musculaire. Alors que le handicap physique augmente inexorablement, avec le temps, l'absence de modification du quotient intellectuel au cours de cette évolution est soulignée.

3° - LES SIGNES BIOLOGIQUES :

L'étude de DEMOS et DAGUE (22), portant sur 59 enfants et comparant le taux de la créatine kinase sérique par la méthode sensibilisée (en microgramme par heure et par ml de sérum) et les Q.I. observés, ne fait pas ap-

paraître de corrélation entre l'importance du degré de la débilité mentale et l'élévation du taux de cette enzyme (Tableau I) ci-dessous :

Taux de C.K.	Nombre	Q.I. moyen
51 à 100	21	76,88
101 à 150	14	85,64
151 à 200	13	84,61
201 à 250	11	80,45

TABLEAU I

4° - MODE DE TRANSMISSION GENETIQUE :

DUBOWITZ (1965) (7) à propos de l'étude de 65 malades signale que le retard mental lui paraît plus fréquent dans les formes familiales que dans les formes sporadiques.

La même année, ZELLWEGER et NIEDERMEYER (11), obtiennent des résultats différents avec leurs 42 malades. Pour eux les chiffres sont comparables dans les 2 formes et ils concluent que "la série n'est pas assez importante pour pouvoir trancher d'autant qu'il est difficile de savoir si les cas dits sporadiques, sont réellement des mutations spontanées".

DEMOS (cité par SALORD) (9) sur près de 1 000 malades, note que dans les formes à évolution rapide et à taux d'activité enzymatique élevé, apparemment isolées (où l'on sait qu'il existe environ 30 % de mutations) le pourcentage des débiles profonds est de 9,2 % tandis qu'il est de 10,7 % dans les formes transmises avec certitude, selon le mode récessif lié au sexe. La différence n'est pas significative.

5° - FACTEURS SOCIAUX ET FAMILIAUX :

WORDEN et VIGNOS (1962) (10) étudient 38 myopathies, de situation sociale variable et les frères et sœurs bien portants de ces malades. Le quotient intellectuel des enfants atteints n'est pas influencé par les conditions de

vie familiale, quant à celui des enfants bien portants il varie comme celui de la population générale.

ZELLWEGER et NIEDERMEYER (1965) (11) testent des myopathes issus de différentes couches de la société et ne trouvent aucune différence entre les résultats.

DEMOS (cité par SALORD) (9) examine 259 frères et soeurs de myopathes, indemnes, et ne trouve qu'un seul cas de débilité mentale profonde. Par ailleurs, il constate que lorsqu'il existe plusieurs myopathes dans une fratrie, le pourcentage de débiles profonds par rapport au nombre total des sujets atteints est le même que celui observé dans les cas où la myopathie apparaît isolée ; ainsi, le fait qu'il existe plusieurs myopathes dans une famille n'a pas de conséquences sur le développement mental des plus jeunes. Il ne semble pas exister non plus de différence entre les familles où il n'existe qu'un seul enfant (le malade) et celles où le myopathe a de nombreux frères et soeurs.

COHEN, MOLNAR et TAFT (1968) (15) étudient les frères et soeurs bien portants de 211 malades et ne trouvent pas de différence significative entre leur quotient intellectuel et celui de la population générale.

Les conclusions de ces différents travaux sont superposables : le fait qu'il y ait un ou plusieurs myopathes dans la fratrie ou dans les lignées, le fait que l'enfant soit seul ou qu'il fasse partie d'une famille nombreuse, la profession des parents, ne semblent pas avoir d'influence sur le retard intellectuel chez le myopathe.

6° - LE DEFAUT DE SCOLARISATION

WORDEN et VIGNOS (1962) (10) à côté de leur série de 38 myopathes, testent 16 malades présentant une amyotonie congénitale (maladie d'Oppenheim), non scolarisés, dont le handicap physique, de part la maladie, est précoce et sévère. Les résultats sont significatifs : les malades atteints d'amyotonie ont un Q.I. moyen à 118 alors que les myopathes n'atteignent que 83.

Donc, pas plus que les facteurs sociaux et familiaux, l'absence de scolarisation ne peut être retenue comme cause de retard mental chez le myopathe.

7° - TESTS PSYCHOMETRIQUES UTILISES

Les travaux de DAGUE et DEMOS (qui nous ont été communiqués), sur 131 malades, sont très intéressants à ce sujet, puisqu'ils utilisent 3 variétés de tests :

- le WISC
- l'échelle de maturité mentale de Columbia
- les épreuves d'organisation spatiale (dessin du bonhomme de Goodenough et test de Bender).

Les auteurs, obtiennent les résultats suivants : 39,9 % des sujets testés par le WISC, 49,9 % des sujets testés par le Columbia et 30,8 % des sujets testés par le "Dessin" ont un quotient intellectuel inférieur ou égal à 70. En comparant 82 myopathes qui ont subi les 3 tests, ils concluent à une cohésion relative des différents résultats car seulement 6 malades présentent un écart égal ou supérieur à 30 entre le résultat le plus élevé et le résultat le plus bas.

Il est intéressant de noter que les meilleurs résultats ont été obtenus avec le "Dessin" donc que la détérioration du schéma corporel n'est pas la dominante majeure du débile myopathe.

Par ailleurs, il faut signaler à propos de l'emploi du WISC chez le myopathe, une particularité déjà mise en évidence par SHERWIN et Mac CULLEY en 1961 (6) qui constatent que leurs malades ont un quotient intellectuel plus élevé dans l'échelle de performance que dans l'échelle verbale, ceci étant d'autant plus inexplicable que les malades testés présentent déjà un handicap physique sévère.

ZELLWEGER et NIEDERMEYER (1965) (11) en testant 23 myopathes par le WISC aboutissent aux mêmes résultats. Le retard du langage serait peut-être, d'après eux, responsable de ce phénomène.

DAGUE et DEMOS (travaux communiqués par les auteurs), la même année, avec 61 malades obtinrent les résultats suivants avec le WISC :

- 25 enfants ont un Q.I. inférieur à 80 avec un quotient verbal moyen à 69,5 et un quotient de performance à 73,5. Cette différence est significative.

- 36 enfants ont un Q.I. supérieur à 80 avec quotient verbal moyen à 94,5 et quotient performance à 95,3. Cette différence n'est pas significative.

A noter que chez notre malade, on trouve une différence nette (64 de quotient verbal contre 84 de quotient de performance).

8° -- ANOMALIES ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHIQUES

Les anomalies électro-encéphalographiques au cours de la myopathie de l'enfant ont une fréquence diversement appréciée selon les auteurs. Alors que certains les trouvent très rares (BARWICK, OSSELTON et WALTON) (1965) (18), d'autres les considèrent comme fréquentes. PERLSTEIN, GIBBS et STEIN (cités par DAGUE) (16), constatent chez 101 myopathes des anomalies du tracé dans 39 % des cas. ZELLWEGER et Coll. (1965) (11) trouvent que 69 % de leurs malades présentent des anomalies électro-encéphalographiques. La plus fréquente de celles-ci serait, d'après tous ces auteurs l'existence de pointes positives à 14 et 6/s.

Les anomalies électro-encéphalographiques apparaissent tôt dans l'enfance et, comme la déficience mentale elle-même, persistent inchangées durant l'évolution de la maladie. WINFIELD (cite par ZELLWEGER) (11) pose la question de leur hérédité, ayant découvert des pointes positives à 14 et 6/s chez les mères de certains myopathes. A propos de ces derniers travaux, ZELLWEGER (11) va même jusqu'à émettre l'hypothèse que l'électro-encéphalogramme puisse devenir un nouveau moyen de détection des hétérozygotes.

Une étude électroencéphalographique entreprise chez 108 myopathes par FLORENTIN et DEMOS (Travaux qui nous ont été communiqués) montre que :

- 27 malades (26 %) ont des anomalies franches de l'E.E.G.
 - tracé désorganisé
 - activités paroxystiques spontanées
 - asymétrie majeure interhémisphérique
 - très importante réaction à l'hyperpnée
 - anomalies épileptiques sans manifestations cliniques (4 %).
- 36 (33,5 %) présentent des anomalies mineures.
- 45 (41,5 %) ont des tracés normaux.

TABLEAU II

E.E.G. normaux			E.E.G. paranormaux			E.E.G. anormaux		
W	C	G	W	C	G	W	C	G
<u>59</u>	<u>50</u>	<u>69</u>	91	66	96	<u>63</u>	<u>59</u>	<u>82</u>
<u>81</u>	<u>74</u>	<u>71</u>	88	72	69	<u>80</u>	<u>70</u>	<u>50</u>
52	34	91	54	70	85	82	88	82
80	82	92	< <u>50</u>	< <u>50</u>	< <u>50</u>	111	114	145
83	97	93	103	125	132	<u>60</u>	<u>58</u>	<u>72</u>
66	64	86	72	96	81	96	100	97
81	92	90	109	109	106	95	90	100
77	60	86	110	116	89	73	101	101
90	100	104	70	92	96	<u>59</u>	<u>55</u>	<u>52</u>
91	107	94	<u>70</u>	<u>70</u>	<u>74</u>	<u>69</u>	<u>73</u>	<u>80</u>
93	111	112	<u>72</u>	<u>69</u>	<u>66</u>	<u>83</u>	<u>65</u>	<u>80</u>
87	81	70	<u>79</u>	<u>67</u>	<u>76</u>	91	112	80
109	124	103	88	72	98			
<u>57</u>	<u>51</u>	<u>63</u>	91	94	89			
108	130	150	<u>82</u>	<u>74</u>	<u>80</u>			
98	100	89	81	66	90			
78	70	89	<u>72</u>	<u>65</u>	<u>84</u>			
62	56	91						
<u>68</u>	<u>70</u>	<u>63</u>						
4 débiles aux 3 tests 24 %			6 débiles aux 3 tests 35 %			6 débiles aux 3 tests 50 %		

W = Q.I. au WISC

C = Q.I. au COLUMBIA

G = Q.I. au GOODENOUGH.

Existe-t'il un rapport entre les anomalies électroencéphalographiques et le degré de débilité mentale ?

Les travaux de DAGUE, FLORENTIN et DEMOS tentent de répondre à cette question.

Quarante-huit sujets ont subi d'une part un électro-encéphalogramme, d'autre part 3 tests psychométriques (WISC, COLUMBIA, GOODENOUGH). Ils se répartissent en 3 groupes suivant que leur E.E.G. est normal, paranormal ou anormal.

En ne considérant comme débiles que les sujets ayant un Q.I. inférieur à 85 aux 3 tests, les résultats sont les suivants (TABLEAU II précité) :

- Parmi les 19 malades ayant un E.E.G. normal on retrouve : 4 débiles soit 24 % .

- Parmi les 17 possédant un E.E.G. paranormal il existe 6 débiles soit 35 %.

- Enfin dans le groupe des 12 enfants ayant un E.E.G. anormal on retrouve 6 débiles soit 50 %.

Il semblerait donc qu'il puisse exister une certaine relation entre les perturbations du tracé électroencéphalographique et le degré de l'arriération mentale.

AU TOTAL que retenir de toute cette étude ?

Essentiellement, que le retard intellectuel, de même que les anomalies électro-encéphalographiques, constatés avec un pourcentage important et par plusieurs auteurs, chez les enfants myopathes ne sont pas une coïncidence.

Jusqu'ici aucun facteur n'a paru influencer significativement ces anomalies : les facteurs liés à la maladie elle-même (âge de début, degré évolutif, anomalies biologiques, mode de transmission génétique), les conditions socio-familiales ainsi que le défaut de scolarisation.

Dans l'ensemble les anomalies psycho-métriques constatées à l'aide de tests variés sont cohérentes. On notera, toutefois, que les déficits apparaissent plus marqués avec le Columbia et le WISC verbal. Plusieurs auteurs, en effet, signalent que le quotient de performance semble plus élevé que le quotient verbal au WISC, chez le myopathe, ce qui, à priori, est paradoxal, chez des malades handicapés physiquement.

Quant aux anomalies électroencéphalographiques, elles sembleraient, d'après les travaux de DAGUE, FLORENTIN et DEMOS, présenter un certain rapport avec le degré de l'arriération mentale.

HYPOTHESES PATHOGENIQUES.

Nous ne saurions terminer cette étude sur le fonctionnement cérébral au cours des myopathies de l'enfant sans aborder le problème des différentes théories pathogéniques soulevées à propos de cette question.

L'insuffisance de stimulation intellectuelle, les phénomènes liés à l'environnement, étant donnés leur rôle secondaire, peuvent être facilement éliminés.

Aussi, n'étudierons nous successivement que les théories : métabolique, génétique et microcirculatoire.

1° - LA THEORIE METABOLIQUE :

Un produit de dégradation musculaire (tels les enzymes sériques d'origine musculaire ou des produits de déchets d'un métabolisme vicié) pourraient avoir une action sur le système nerveux central.

Mais, l'arriération mentale, d'apparition précoce, reste stationnaire au cours de l'évolution de la maladie. D'autre part, la débilité peut s'observer dans des myopathies où les taux d'activité enzymatique sérique sont normaux (observations de DEMOS) (22).

Certains auteurs, dont WORDEN et VIGNOS (1962) (10) ont émis l'hypothèse que l'action de ce "toxique" pourrait être précoce au moment du développement du système nerveux central.

2° - LA THEORIE GENETIQUE :

ROSSMAN N.P. et KAKULAS B.A. (1966) (23) pensent que l'arriération mentale au cours des myopathies est due à un défaut de migration neuronale (qui commence normalement vers le 2e mois). Ainsi, l'absence d'intégration physiologique aux aires corticales pourrait peut-être expliquer le retard intellectuel. Ces auteurs émettent l'idée que seuls une anomalie génétique pourrait agir à la fois sur le muscle et sur le cerveau.

ZELLNEGER et Coll. (1967) (21) retiennent aussi l'hypothèse génétique. La fréquence des manifestations cérébrales au cours de la myopathie,

serait, pour ces auteurs, en faveur de l'existence de 2 gènes voisins, liés au chromosome X, l'un de ces gènes déterminant l'atteinte musculaire, l'autre l'atteinte cérébrale.

COHEN H.J., MOLNAR G.E. et TAFT L.T. (1968) (15), partisans aussi de la théorie génétique distinguent 4 types de transmission possibles :

- existence de 2 gènes entièrement différents : l'un serait responsable de la myopathie avec retard mental, l'autre de la myopathie avec intelligence normale.

- gène unique de la myopathie et du retard mental. La potentiel de débilité existerait chez tous les myopathes mais n'apparaîtrait qu'en cas de prédisposition familiale.

- 2 gènes différents, l'un pour le retard mental l'autre pour la myopathie, situés tous les deux, sur le même chromosome X.

- 2 gènes séparés, sur le même chromosome, mais celui de l'arriération mentale, serait active ou inhibé par celui de la myopathie.

Ce qui est difficilement compréhensible avec cette théorie c'est que dans une famille de myopathes, les garçons malades héritent évidemment du même chromosome x, aussi, pourquoi certains sont-ils des débilés profonds alors que d'autres ont une intelligence normale ?

D'autre part en admettant l'hypothèse de 2 gènes entièrement différents, on devrait retrouver des cas d'arriération mentale sans myopathie dans les familles atteintes alors que cela n'a pas encore été mis en évidence.

Enfin, DEMOS, a observé que des manifestations cérébrales pouvaient exister dans des formes de myopathies transmises selon des modes différents.

3° - LA THEORIE MICRO-CIRCULATOIRE

En 1961, DEMOS J. (24), à partir de considérations physiologiques et biochimiques émet l'hypothèse que des anomalies micro-circulatoires musculaires jouent un rôle déterminant dans la genèse de la maladie. Cette

CONCLUSIONS

A partir de l'observation d'un malade présentant une myopathie avec retard intellectuel, nous avons essayé, dans cette thèse, de faire un bilan général des connaissances actuelles sur les anomalies du fonctionnement cérébral au cours de la myopathie de l'enfant.

Le problème de l'existence d'une arriération mentale chez le myopathe a été longtemps controversé. Alors que DUCHENNE de BOULOGNE (1868) dans sa description princeps signalait déjà, chez ses malades, que l' "intelligence est souvent obtuse, la parole tardive et l'articulation un peu lente" ; certains auteurs, en particulier WALTON et NATRASS (1954) (3) et TRUITT (1955) (5) pensent que ce retard survient avec la même fréquence que dans le reste de la population. Mais, d'autres, à partir de 1960, vont démontrer que l'arriération mentale, tient une place importante dans la maladie. Les études faites en particulier par ALLEN et RODGIN (1960) (8), WORDEN et VIGNOS (1962) (10), DUBOWITZ (1965) (7), ZELLWEGER et Coll. (1965) (11), COHEN et Coll. (1968) (15) et en France par DEMOS, DAGUE et Mme CHAVANNE (1966) vont mettre en évidence une baisse significative du quotient intellectuel chez le myopathe.

Par ailleurs, des études électro-encéphalographiques ont été effectuées par plusieurs auteurs [PERLSTEIN et Coll. 1960 (cités par DAGUE) (16) ; G. Di GRUTTOLA - 1961 (17), BARWICK et coll. 1965 (18) ; ZELLWEGER et Coll. 1965 (11)] . La plupart de ceux-ci signalent des anomalies du tracé avec une fréquence variable mais significative ; anomalies que retrouvent FLORENTIN et DEMOS.

Les premières conclusions que nous pouvons tirer à partir de cette revue générale de la littérature sont les suivantes :

L'hypothèse de l'origine fortuite des troubles du fonctionnement cérébral chez le myopathe peut être actuellement éliminée. Il n'est pour cela qu'à comparer les pourcentages obtenus pour les Q.I. d'une part et pour les anomalies électro-encéphalographiques d'autre part avec ceux d'une population témoin. En effet, la débilité mentale s'avère être très fréquente chez le myopathe puisqu'environ 50 % des malades ont un quotient intellectuel inférieur à la normale. On peut isoler parmi ces débiles 2 populations :

- l'une (les 2/3 environ) dont le quotient intellectuel est très proche de la normale.

- l'autre (le 1/3 restant) présentant une arriération mentale grave.

Quant aux anomalies électro-encéphalographiques, on les retrouve chez environ 40 % des myopathes.

Une étude a été faite ensuite sur les différents facteurs susceptibles de jouer un rôle dans l'arriération mentale :

- les facteurs liés à la maladie elle-même (âge de début, stade évolutif, signes biologiques, mode de transmission génétique) ne paraissent pas avoir une influence appréciable sur le degré de débilité mentale.

- les conditions socio-familiales et le défaut de scolarisation ne semblent pas non plus avoir un rôle déterminant. Le fait qu'il y ait un ou plusieurs myopathes dans la fratrie ou dans les lignées ; le fait que l'enfant soit seul ou qu'il fasse partie d'une famille nombreuse, ne paraît pas avoir d'influence.

Nous avons vu, par ailleurs, que les chiffres de quotient intellectuel obtenus variaient peu avec les méthodes psychométriques employées, ceci en reprenant les travaux de DAGUE et DEMOS, qui emploient 3 variétés de tests : le WISC, le Columbia et le Goodenough. Il faut noter toutefois que les meilleurs résultats sont obtenus avec le "Dessin", donc que la détérioration du schéma corporel n'est pas la dominante majeure du débile myopathe. Par ailleurs, il faut signaler à propos de l'emploi du WISC, une particularité mise en évidence par plusieurs auteurs et caractérisée par le fait que le Q.I. est souvent plus élevé dans l'échelle de performance que dans l'échelle verbale.

Pour certains, ce phénomène serait peut-être la conséquence du retard de langage fréquent chez le myopathe.

Quant à la comparaison des résultats psychométriques et électro-encéphalographiques obtenus par DAGUE, FLORENTIN et DEMOS, elle semblerait indiquer un rapport entre les anomalies du tracé électro-encéphalographique et le degré de l'arriération mentale.

Enfin, une brève revue des différentes hypothèses pathogéniques, évoquées jusqu'ici a été faite :

- la théorie métabolique par laquelle un produit "toxique, probablement d'origine musculaire pourrait avoir une action nocive sur le cerveau.

- la théorie génétique avec ses 4 types de transmission possibles suivant que les gènes, de la myopathie et du retard mental sont identiques ou différents.

- la théorie microcirculatoire selon laquelle un dérèglement de la fonction microcirculatoire entraînant une hypoxie serait responsable de la maladie musculaire et des anomalies associées : cérébrales et squelettiques.

EN CONCLUSION, les anomalies du fonctionnement cérébral apparaissent bien liées à la myopathie.

L'interprétation physio-pathologique de ces anomalies est difficile, en l'absence de la connaissance de la lésion causale.

ooooOoooo

Vu, le Président de Thèse :

Pr MOZZICONACCI

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr BROUET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

G. MALLET.

BIBLIOGRAPHIE.

- (8) ALLEN J., RODGIN D. : 1960
Mental retardation in association with progressive muscular
dyshophy.
Am. J. Dis. 100, 208.
- (25) ASHMORE C.R., DOERR L., SOMES R.G. Jr : 1968
Microcirculation : loss of an enzyme activity in chickens with
hereditary muscular dystrophy.
Science, 160, 319.
- (18) BARWICK D.D., OSSELTON, J.W., WALTON J.N. : 1965
E.E.G. studies in hereditary myopathy. J. Neurol.
Neurosurg. Psychiat., 28, 109.
- (14) BERNARD R., GIRAUD F., PINSARD N., ARMAINGAUD M., GARELLO J.M. : 1968
Place de l'arriération mentale au cours des myopathies de l'en-
fant.
Pédiatrie 23, 533.
- (26) CAZATTO G. : 1968.
Considerations about a possible role played by connective tissu
proliferation and vascular disturbances in the pathogenesis of pro-
gressive muscular dystrophy.
European. Neurology 1, 158, 179.
- (15) COHEN H.J., MOLNAR G.E., TAFT L.T. : 1968
The genetic relationship of progressive muscular dystrophy
(Duchenne type) and Mental retardation.
Dev. Med. Child. Neurol., 10, 754 - 765.
- (2) ERB W. : 1891 :
Dystrophia muscularis progressiva. Klinische und pathologisch
anatomische studien.
Dtch. Z. Nervenheilk, 1, 13, 173.
- (16) DAGUE P. : 1964.
Psychologie des enfants myopathes.
Cahiers enfance inadaptée, 4, 1.
- (12) DEMOS J. : 1970.
Problème de l'existence et de la signification des troubles du
fonctionnement cérébral dans la myopathie à forme de Duchenne de
Boulogne.
Rev. de Neuropsych. et d'hyg. ment. de l'enfance (sous presse).

- (13) DEMOS J. : 1966.
Clinique des myopathies de l'enfant.
Päd. Fortbildungskurse. Karger/Basel-Noew-York, 18, 23-35.
- (19) DEMOS J. : 1969
Annales de Génétique Vol. 12 n° 3, 191.
- (20) DEMOS J. et Coll. : 1968.
Traitement de la Myopathie de Duchenne de Boulogne. Résultats obtenus dans un centre spécialisé.
Arch. Franç. de Péd. 25, 163.
- (22) DEMOS J.
Travaux communiqués par l'auteur.
- (24) DEMOS J. : 1961.
Un nouveau problème posé par la myopathie humaine : les troubles du temps de circulation et leur liaison avec l'activité enzymatique sérique.
Bulletins et Mémoires de la Sté Médicale des Hôpitaux de Paris - n° 16 et 17, 636.
- (7) DUBOWITZ V. : 1965
Intellectual impairment in muscular dystrophy.
Arch. Dis. Child, 40, 296-301.
- (1) GOWERS W.R. : 1879.
Pseudo-hypertrophie muscular paralysis.
A Clinical lecture. Churchill - London.
- (17) G. Di GRUTTOLA, FANUELE G., BERNI CANANI M. : 1961.
Estratto dal Volume XXXVII, Fasc. 17, del Balletino della Societa' Italiana di biologia Sperimentale.
- (4) MORROW R.S., COHEN : 1954.
The psycho-social factors in muscular dystrophy.
J. Child. Psychiat., 3, 70.
- (23) ROSSMAN N.P., KAKULAS B.A. : 1966.
Mental deficiency associated with muscular dystrophy. A neuro pathological study.
Brain, 89, 769.
- (9) SALORD J.C. : 1968.
Myopathie et débilité mentale.
Thèse doctorat en médecine - Paris.

- (6) SHERWIN A., MC CULLEY : 1961.

Réactions observed in boys of various age, ten to fourteen, to a crippling progressive and fatal illness (muscular dystrophy).
J. Chron. Dis., 13, 59.

- (5) TRUITT C.J. : 1954 :

Personal and social adjustments of children with muscular dystrophy.
Proceedings of the third medical conference of M.D. association of America, 40.

- (3) WALTON J.N., NATRASS F.J. : 1954.

On classification natural history and treatment of myopathies.
Brain, 77, 169.

- (10) WORDEN D.K., VIGNOS P.J. : 1962.

Intellectual function in childhood muscular dystrophy.
Pediatrics, 29, 968-977.

- (11) ZELLWEGER H., NIEDERMEYER E. : 1965.

Central nervous system manifestations in childhood muscular dystrophy.
Ann. Paediat., 205, 1, 25-42.

- (21) ZELLWEGER H., HANSON J.W. : 1967.

Psychometric studies in muscular dystrophy type IIIa (Duchenne)
Dev. Med. Child. Neurol. 9, 5, 576.

